Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geheimrat Lubarsch).

Weitere histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber

Der Nachweis der Rickettsia Prowazeki im Gefäßknötchen beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

an der

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

vorgelegt von

Max H. Kuczynski, phil. Doktor
aus Berlin.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der Promotion: 10. Juli 1919.

JENA
Verlag von G. Fischer 1919.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Berlin.
Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **Lubarsch.**

Nachdruck verboten.

Weitere histologisch-bakteriol. Befunde beim Fleckfieber.

Der Nachweis der Rickettsia Prowazeki im Gefäßknötchen beim Menschen.

Von Dr. phil. **Max H. Kuczynski,** Assistenten am Institut.

(Aus dem path. Institut der Universität Berlin. Dir.: Geh.-Rat Lubarsch.)

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Nachdem in der zweiten Mitteilung der Nachweis geführt worden ist, daß bei dem experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens der pathognomonische Gefäßprozeß durch das Eindringen zumeist einer einzigen Rickettsia in eine Endothelzelle ausgelöst wird, erschien es als die nächste Aufgabe, diesen merkwürdigen Befund, der zugleich für die Lösung des Erregerproblems herangezogen werden mußte, auch für den Menschen sicher zu stellen.

Diese Untersuchung wurde dadurch ermöglicht, daß Dr. Jaffé sein gesammeltes und sorgsam analysiertes Material, über das er bereits berichtet hatte (Med. Klin. 1918), zu gemeinschaftlicher Arbeit zur Verfügung stellte. Diese mußte sich allerdings aus äußeren Gründen zunächst darauf beschränken, daß Herr Dr. Jaffé die fertiggestellten und gesichteten Präparate einer sorgsamen Prüfung unterzog. Der Gegenstand dieser Mitteilung ist demgemäß in allererster Linie die Beschreibung an guten Präparaten ohne weiteres aufweisbarer morphologischer Befunde sowie ein Versuch, sie zu früheren Ergebnissen fremder und eigener Arbeit in nähere Beziehung zu setzen, ohne daß ein näheres Eingehen auf die verschiedenen Punkte der Untersuchung oder eine erschöpfende Behandlung der Literatur in diesem Zusammenhang beabsichtigt ist.

Unsere eigenen Untersuchungen werden nach verschiedenen Richtungen hin weiter geführt werden. Bestimmend, dafür heute schon ein uns wesentlich dünkendes Ergebnis derselben zu unterbreiten, war für uns die Ansicht, daß dadurch in noch höherem Maße als durch die Beobachtungen am kranken Versuchstier die Diskussion über die Aetiologie des Fleckfiebers vor neue Tatsachen gestellt würde. Es scheint uns, als ob diese exanthematische Krankheit wie kaum eine zweite der Analyse durch den Tierversuch zugänglich ist, so daß ihre genaueste Erforschung nicht nur endlich zur Lösung der ihr innewohnenden Rätsel führen möchte, sondern darüber hinaus ein erfolgreiches Studium der anderen, pathogenetisch recht dunklen Infektionskrankheiten einleiten könnte.

Auf die zweite Mitteilung zurückgreifend sei betont, daß wir im Gewebsschnitt solche Gebilde als Rickettsien ansprechen, die in Größenordnung, Gestalt d. h. Hantel- oder Diploform und färberischem Verhalten den Parasiten des spezifisch infizierten Läusedarms gleichen. Es sei ausdrücklich betont, daß diese Gebilde in keiner Weise von geübten Untersuchern mit Kerntrümmern, neutrophilen oder auch nur Mastzellengranulationen verwechselt werden können. Darauf kommen wir später noch zurück.

Die angewandte Untersuchungstechnik ist die gleiche wie in den früheren Mitteilungen.

Unsere Darstellung betrifft die Verhältnisse, welche ein von Dr. Jaffé ($1^1/_2$ Stunden nach dem Tode) sezierter Fall (S.-Nr. 1121/18) bietet, der unter typischen schweren Fleckfiebererscheinungen am 11. Tage der Krankheit verstorben war. Die Sektion zeigte ein ausgedehntes roseolo-petechiales Exanthem, schwerste hämorrhagische Nephritis, sterkorale Geschwüre im Dickdarm und bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen.

Der Hirnstamm, die Vierhügelgegend noch stärker als Metencephalon und Medulla oblongata (Jaffé) wies eine sehr dichte Aussaat von typischen Knötchen auf. Diese waren nicht durchweg gleichen Alters. Es fanden sich spärlich ältere Prozesse, gekennzeichnet durch starke zellige Ansammlungen, unter denen z. T. in Umbildung begriffene Gliakerne vorherrschten, neben näher zu beschreibenden ganz jungen. Die Mehrheit der Knötchen war ungefähr gleichen, jüngeren Alters. Mit ihrer Schilderung wollen wir an Hand genauer Zeichnungen beginnen.

Abb. 1.
Objektiv Zeiss 2 mm num. Ap. 1,4 K.-0,6.

Wir sehen in Abbildung 1 den Querschnitt einer Kapillare, kenntlich durch die im Präparat rötlich gefärbte Basallamelle. Rings herum findet sich ein Hof dicht bläulich gefärbten und körnig-fasrig gefällten Exsudates, an dessen Grenze gegen das normale rötliche Gewebe sich noch wenig veränderte Gliakerne konzentrisch angesammelt haben. An einigen ist ein spärlicher Plasmasaum deutlich. Links unten an der Grenze des Exsudates ist eine Kapillare mit einem Lymphocyten in der Lichtung getroffen. Oben sieht man eine langgestreckte zuwandernde Gliazelle noch im Bereich des unveränderten Faserwerkes. An der oberen Exsudatgrenze sieht man eine hyaline Kugel im Gewebe, ein recht häufiger Befund. Eine zellige

Intima ist an der Kapillare selbst nicht mehr erkennbar. Ihr Inneres ist von Zellen und ihren Zerfallsprodukten ausgefüllt, die besser an Hand von Längsschnitten derartiger Herde bzw. Gefäße weiter unten besprochen werden. In dem besonderen Falle — der Schnitt trifft annähernd die Mitte der Effloreszenz — sehen wir im Lumen mehr rechts eine Zelle mit völlig pyknotischem Kern. Nach links von ihr liegt ein neutrophiler Leukocyt, ihr zum Teil dicht angeschmiegt. Bei einer bestimmten (hohen) Einstellung sieht man innerhalb dieses Leukocyten und zwar deutlich in einem hellen Hof eine typische Rickettsia. Sie erscheint dunkel-blauviolett neben den kleinen, unregelmäßigen, typisch gefärbten Leukocytengranulationen, die gut dargestellt sind. Es sei wieder auf die strenge Regelmäßigkeit der Form des Parasiten verwiesen. Bei genauer Analyse des Schnittes sieht man neben bzw. unter ihr noch einen ausgelaugten Körper, der nach den Erfahrungen beim Meerschweinchen wohl als entfärbter Kernrest oder als Zelltrümmer anderer Art angesprochen werden kann.

Wir haben es also in dem der ersten Abbildung zugrunde liegenden Falle mit einem umschriebenen Untergang der zelligen Kapillarwand zu tun. Die erkrankte Strecke ist außer Zirkulation gesetzt und zwar durch einen zelligen Thrombus. In ihm sehen wir innerhalb eines Leukocyten eine einzige Rickettsia. Die reaktiven Veränderungen, beruhend auf einer toxischen Fernwirkung, drücken sich in dem typischen Exsudat und der Anlockung wandernder Glia zur Bildung eines charakteristischen Knötchens aus.

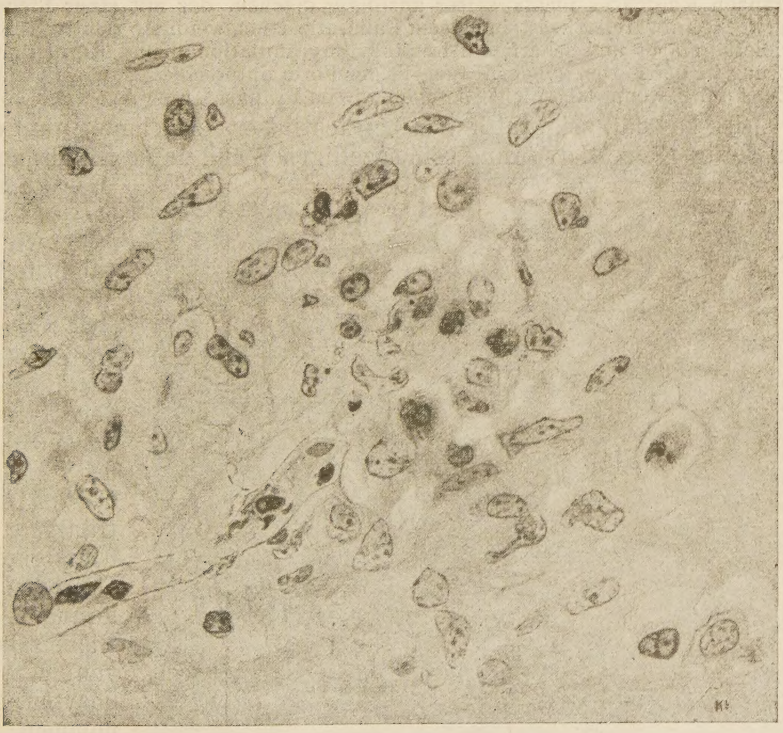

Abb. 2.
Objektiv Zeiss 2 mm num. Ap. 1,4 K.-0,6.

Ein sehr lehrreiches Bild von einem gleichfalls frischen Gefäßprozeß vermittelt Abbildung 2. Hier ist eine Kapillare auf den größten Teil der erkrankten Strecke der Länge nach geschnitten. Da ihr Verlauf ein etwas welliger ist, sieht

man stellenweise mehr die Wand, meist jedoch die Lichtung getroffen. In dieser sehen wir links unten eingewanderte Lymphzellen mit pyknotischen Kernen, weiter oben, sich der Mitte nähernd, einen zusammenhängenden Pfropf aus versinterten Zellresten mit ihren Kerntrümmern. Es fallen lang gewundene und nur mehr unscharf färbbare karyorrhektische Gebilde neben pyknotischen und zertrümmerten Kernen auf. Fast in der Mitte sieht man einen chromatolytischen Kernrest, wie er in ähnlicher Weise ganz typisch in der von der Rickettsia befallenen Zelle im Meerschweinchen-Versuch zur Beobachtung gelangt ist, ein Ausdruck dafür, daß eben diese Zelle die am längsten abgestorbene innerhalb des Knötchens ist. Rings um die erkrankte Gefäßstrecke sieht das wiederum von Exsudat durchtränkte Gewebe wie zerrissen aus, teils durch wirkliche (artefizielle) Abhebungen von der Kapillarwand, teils durch große Maschen- und Lückenbildungen, die wohl in dem pathologischen Geschehen um das Gefäß ihre Erklärung finden. Es ist dazu zu bemerken, daß infolge der dadurch bedingten geringen mechanischen Widerstandskraft des Gewebes in den sehr dünnen Schnitten (4—6 μ) innerhalb der Exsudatzonen häufig minimale Risse erfolgen. Es findet sich in unserem Bilde eine bereits etwas ausgedehntere Zuwanderung von Gliazellen und gegenüber dem zuerst beschriebenen eine nicht unbeträchtliche Auswanderung von Leukocyten. Besonders an einer derartigen Zelle im oberen Abschnitt des Bildes sehen wir deutlich eine ausgesprochene grobwabige Auflockerung des Zelleibes. In einem längsgestreckten Leukocyten an der oberen Peripherie der Kapillare stellen wir einen aufgenommenen pyknotischen Kerntrümmer fest. Schließlich birgt ein Leukocyt nahe der Mitte und rechts unten vom Gefäßschnitt in dem unteren Teil seines Plasmas inmitten wieder einer deutlichen Aufhellung eine Rickettsia. Sonst ließ sich wieder bei Durchmusterung des ganzen Knötchens nichts weiter ausfindig machen, das mit einer Rickettsia zu verwechseln wäre. Sie ist in diesem Falle, wie stets, wenn sie relativ frei liegt, rot-violett gefärbt und scharf von Leukocytengranulationen und Kerntrümmern nicht nur in der Farbe, sondern auch in der Form unterschieden, wie es auch in der Zeichnung, wenn auch nicht so schön wie im Präparat, zum Ausdruck kommt.

Dieses Gefäß zeigt mithin in beträchtlicher Ausdehnung (auf etwa 2 mm Länge) eine Zerstörung seiner zelligen Wand unter Erhaltung der Basallamelle. Im Lumen sehen wir teils abgestoßene Wandzellen, teils eingewanderte Elemente des Blutes in den verschiedenen Stadien des Zerfalles u. der auf Durchtränkung mit Flüssigkeit beruhenden Auflösung. Die Rickettsia ist von einem Leukocyten aufgenommen und außerhalb des Gefäßrohres.

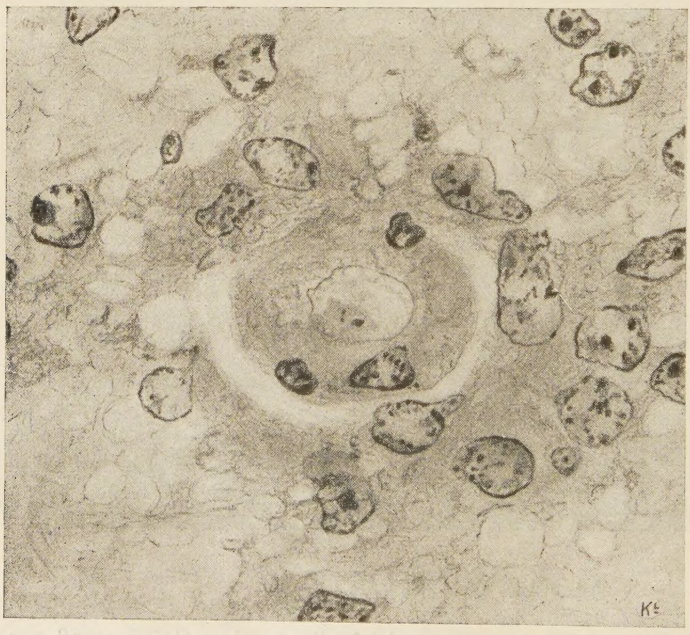

Abb. 3.
Objektiv Zeiss 2 mm num. Ap. 1,4 K.-0,12.

In dem Falle, dem die beschriebenen

Knötchen entstammen, konnte das primäre Eindringen einer Rickettsia in die Gefäßwandzelle nicht beobachtet werden. Immerhin gelang es verschiedentlich, Rickettsien in abgestorbenen Zellen ausfindig zu machen, ehe die Aufnahme in Leukocyten erfolgt ist. Davon gibt zunächst Abbildung 3 Rechenschaft.

Wir sehen hier wieder ein frischeres Knötchen mit deutlichem Umriß der befallenen Kapillare, um die wiederum ein Exsudathof mit eingewanderten Gliazellen erkennbar ist. In ihm ist es in der besprochenen Weise zu künstlichen Spaltbildungen gekommen. Im unteren Teil der kapillaren Lichtung sehen wir einen völlig homogenen Zellrest mit einem rhombischen Kerntrümmer; links von ihm liegt wieder eine rötlich violett gefärbte Rickettsia, im Bereich des Knötchens der einzige Befund dieser Art. Man erkennt in diesem Falle, daß der Umriß der Kerne etwas unregelmäßig ist und daß eine mäßige Wandhyperchromatose besteht. Dadurch werden Kernsplitter in mäßigem Umfang auch in das Gewebe gepreßt, ohne daß aber die Möglichkeit einer Verwechselung dadurch ernsthaft gegeben wäre.

Dennoch sei zur weiteren Beweisführung ein Ausschnittbild eines vierten Knötchens wiedergegeben, in dem ein Längsschnitt einer Kapillare vorliegt. Diese verläuft im Schnitte schräg, so daß alles etwas verkürzt erscheint. Ihre Umgebung entspricht durchaus den Verhältnissen der Abbildung 3. Im Inneren sieht man links in der Tiefe des Schnittes einen ausgelaugten und verzogenen Kernrest, rechts nach oben von ihm eine Rickettsia. Klar und ebenmäßig in leichter Verkürzung, scharf bläulich violett gefärbt wie stets, wenn sie in dichtere Medien eingeschlossen erscheint. Eine vakuoläre Aufhellung um sie ist nur angedeutet, aber naturgemäß ist dies in der Tiefe der Kapillare schwerer zu beurteilen. Nach rechts von dem Parasiten liegt ein pyknotischer Kernrest.

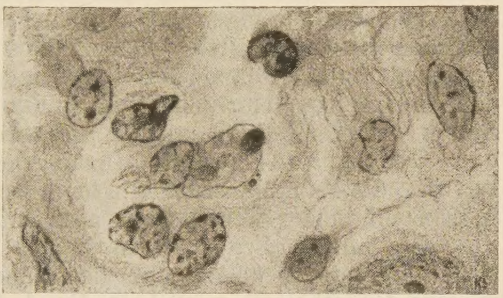

Abb. 4.
Objektiv Zeiss 2 mm num. Ap. 1,4 K.-0,12.

Es finden sich in diesen beschriebenen Fällen weder größere Mengen von Blutplättchen noch Granulationen, welche auf verschiedene Art und Weise durch Zell- und Kernzerfall entstehen können. Diese sind zuweilen imstande, den weniger Geübten zu stören, können aber, wie später gezeigt werden soll, keineswegs im Einzelfall differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, da selbst unter diesen die Rickettsia, sofern sie da ist, erkennbar bleibt.*)

*) Anmerkung: Die den Figuren zugrunde liegenden Präparate haben verschiedenen Forschern vorgelegen. Dabei haben sich in einzelnen Fällen charakteristische Mißverständnisse eingestellt, auf die zur Erleichterung einer weiteren Diskussion hingewiesen werden soll. Erstens finden sich die als Rickettsien angesprochenen Gebilde an geeignetem Material recht häufig, wenn auch dem Sinne unserer Ausführungen gemäß nicht in allen Knötchen. An menschlichem Sektionsmaterial ist ein positiver Befund überhaupt nur unter den oben entwickelten Bedingungen zu erwarten. Zweitens trifft man diese Gebilde **nur** in engster räumlicher Beziehung zum Knötchen, woraus wir ja stets allein die Berechtigung entnahmen, einen ätiologischen Zusammenhang zu postulieren, zumal da die notwendig jüngsten Stadien eine andere Deutung unseres Erachtens ausschließen. Drittens kann natürlich der Beweis, daß die Gebilde Rickettsien sind, noch nicht in aller Schärfe geführt werden. Wir entnahmen die Berechtigung zu unserer Namengebung der völligen Aehnlichkeit. Was färberische Unterschiede der Einzelformen betrifft, so sei auf den Text verwiesen. Hinsichtlich von

Die gegebenen Abbildungen ganz klarer Fälle, welche nur als Paradigmata eines an geeignetem Material mit guter Technik sicher darzustellenden Befundes gelten sollen, müssen in diesem Zusammenhang genügen. Es bedarf nur des Hinweises, daß er nicht auf den vorliegenden Fall beschränkt blieb, wenn auch kein zweiter bisher entsprechend günstige Untersuchungsbedingungen darbot. Derartige Unterschiede beruhen zum Teil auf der im Falle menschlichen Materiales häufig mangelhaften Fixierung, zum Teil auch, wie bereits früher hervorgehoben wurde, auf dem zu großen Alter des Prozesses. Inwieweit dieser für den Nachweis des Erregers des Fleckfiebers eine Rolle spielen mag, wird sogleich noch näher auszuführen sein. Daß unter ähnlichen Bedingungen sich gleiche Schwierigkeiten und entsprechende Ueberlegungen ergeben, zeigen die negativen Befunde von E. Fränkel in der Meningokokken-Efflorescenz gegenüber dem positiven Nachweis, der Benda und Pick geglückt ist. Auch in diesem Falle denkt Fränkel an die Möglichkeit, daß die Bakterien aus dem nekrotischen Gefäßstück bereits verschwunden seien; sehr eingehende Untersuchungen nach beiden Richtungen können allerdings erst lehren, wie weit im einzelnen dieser Vergleich durchzuführen ist.

Jedenfalls ist damit der Nachweis geführt, daß bei relativ frischen, d. h. auf einem relativ frühen Stadium der Krankheit verstorbenen Fällen der Beweis mit großer Sicherheit geführt werden kann, daß der Gefäßprozeß auf einer Ansiedelung von Rickettsien beruht, die beim Menschen wie beim Meerschweinchen fast ausnahmslos in Einzahl in der Efflorescenz angetroffen sind.

Die jüngsten beobachteten Stadien lassen es auch hier so gut wie sicher erscheinen, daß gemäß der früheren Mitteilung ein Eindringen in eine Endothelzelle statthat, die dadurch der Nekrose anheimfällt. Dies stimmt im Prinzip durchaus überein mit den Angaben Fränkels, Ceelens und Herzogs. Wie aber gelangt die Rickettsia an die Stelle ihrer pathogenen Wirksamkeit?

Die bakteriologische Literatur wird noch immer beherrscht von der durch das Experiment begründeten Anschauung Nicolles und seiner Mitarbeiter, daß die Erreger des Fleckfiebers in leukocytären Blutzellen sitzen. An der Richtigkeit dieser Impferfolge kann nicht gezweifelt werden. Es fragt sich nur, ob ihre Deutung in vollem Maße zutrifft. In der zweiten Mitteilung hieß es mit gutem Recht: „Die Pathogenese des Fleckfieberknötchens bietet gar keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Rickettsia etwa durch Leukocyten an die Endothelzelle herangeschafft wird.“ Das ging aus den Befunden beim Meerschweinchen ohne weiteres hervor. In demselben Sinne berichtet G. Herzog (1918): „Gelapptkernige Leukocyten vermissen wir in der Regel in den primären Stadien im Thrombus und in der perivaskulären Exsudatmasse; sie werden erst angelockt und wandern im

Größenvariationen vergleiche man Jungmann und Kuczynski (Z. f. klin. M., Bd. 85) Bild 22, das die auch in der Laus deutlichen Unterschiede zeigt. Dazu kommt, daß für das Meerschweinchen (K i.) niemals bakterielle Kulturen erzielbar waren, trotz reichlicher mikroskopischer Befunde der ganz gleichen Gebilde. All dies wird demnächst für das experimentelle Fleckfieber eine ausführliche Behandlung finden. Es genügt schließlich der Hinweis darauf, daß die Auffassung dieser Gebilde als einer besonderen Art von Zellreaktionsprodukten nach Art Guarnierischer Körperchen morphologisch in nichts begründet ist.

allgemeinen in ziemlich spärlicher Zahl ein.“ Jaffé schließlich schreibt bei der Schilderung des Befundes ganz frischer Fälle: „Im Gehirn fällt zunächst auf, daß einzelne kleine Gefäße auffallend viele weiße Blutkörperchen enthalten, zum Teil geradezu mit solchen vollgepfropft sind, und zwar sind es fast ausschließlich Lymphocyten, nur wenige Leukocyten sind dazwischen erkennbar.“

Wenn Jaffé Endothelveränderungen vermißte, so lag das zum Teil an der Untersuchung einzelner Schnitte, zum größeren Teil aber wohl an der angewandten Technik, die aus äußeren Gründen die Analyse derartig feiner Zellveränderungen unmöglich machte. Jedenfalls beschrieben Herzog und Jaffé das gleiche Bild, welches auch unserer Fig. 2 etwa zugrunde liegt.

E. Fränkel hat in wiederholter Darstellung die morphologische Grundlage der Fleckfieberherde, vorwiegend auf Grund des Studiums der Hautroseolen beschrieben. (M. m. W., 1914 u. 1915.) Nach ihm handelt es sich vorwiegend um Veränderungen feiner und feinster Arterienäste. Sie bestehen in umschriebener, einen Teil der Zirkumferenz nur umfassender Wandnekrose, die oft lediglich die Intima betrifft, niemals sehr tief greift. Eine Schädigung der Zellen des eigentlichen Knötchens wurde nur ausnahmsweise beobachtet. Häufig kam es zu Quellungen und dadurch Buckelbildungen der geschädigten Intima. In den betroffenen Gefäßstrecken wurden hyaline Ausfüllungen gesehen. In den Roseolen handelt es sich nach Fränkel zumeist um eine oder mehrere Arteriolen, die in dieser Weise befallen sind. Herzog hat eine ausgezeichnete Schilderung der Gefäßprozesse im Gehirn geboten, die sich in weitem Umfange mit der deckt, die wir selbst von den entsprechenden Veränderungen im Meerschweinchenhirn entwerfen konnten. Es handelt sich darnach vorwiegend um ein Befallensein von Präkapillaren, ja, nach unsern Beobachtungen sogar recht häufig von feinsten Kapillaren, wie schon aus den beigegebenen Bildern hervorgeht. Dies verändert häufig den Charakter des Prozesses etwas gegenüber der oben gegebenen Fränkelschen Definition, indem zwar zunächst eine herdförmige Wandzellnekrose eintritt, dann aber der nekrobiotische Prozeß sich in den Kapillargefäßen eine Strecke weit ausdehnt. Durch die so bewirkte Zellzerstörung im Verein mit der von Jaffé betonten, in den einzelnen Fällen aber verschieden ausgeprägten Ansammlung meist einkerniger Blutzellen ergibt sich die Ausfüllung des Gefäßrohres, von dem in der Regel (wie dies auch Herzog in seiner dritten Abbildung ganz zutreffend wiedergibt) nur die Basallamelle erhalten bleibt, während sein Inhalt als „umfangreicher hyaliner Thrombus“ erscheinen muß, namentlich auf Querschnitten. Er entsteht durch Kongelation von Zelltrümmern, die zunächst bei feinerer Technik noch recht gut in ihren Einzelheiten erkennbar sind. Besonders die cerebralen Herde erscheinen als nahezu ebensoviele kapilläre Thromben, die vielleicht das klarste Beispiel infektiös-toxischer Thrombose darstellen, das bislang bekannt ist.

Die Abbildung der frühesten Befunde, welche Herzog gibt, machen es in Gemeinschaft mit unseren Meerschweinchen- und menschlichen Befunden vollends sicher, daß die Rickettsia nicht durch Leukocyten an die Stelle der Wandschädigung herangeschafft wird. Es stimmt das, worauf schon früher verwiesen wurde, durchaus zu

den Blutbefunden von Jungmann und Kuczynski. Gerade auf Grund der Fortschritte, die heute erzielt sind, müssen alle Bedenken, welche, zumeist nicht auf eigene umfängliche Erfahrungen gestützt, dagegen geäußert worden sind, fallen. Auch in diesen Untersuchungen wurde nachdrücklich betont, daß bei 30 daraufhin studierten Fällen (diese Arbeiten waren mühselig und zeitraubend) in den ersten Tagen des Exanthems der Nachweis freier hantelförmiger parasitärer Gebilde (Rickettsien) im peripheren Blut gelang. Wenn vor allem aber einmal das Blut schon am Ende der Inkubation infektiös ist (Nicolle, Compt. rend. Ac. sc., T. 149), wenn einmaliges Saugen der Laus zu ihrer Infektion genügt (Rocha-Lima), so müßte es bei der bekanntlich geringen von der Laus aufgenommenen Blutmenge bei der aufgewandten Mühe ein leichtes sein, von Anfang an in den Leukocyten die Rickettsien nachzuweisen, wenn sie am Ende der Inkubation und zu Beginn der manifesten Krankheit wirklich in den Leukocyten säße. Hier ist sie ja sehr viel leichter von irgend welchen Verunreinigungen und anderen oft überschätzten Gegenständen der Verwechselung zu unterscheiden als frei inmitten des Ausstriches. In dieser Zeit finden sich aber, wie gleich auszuführen ist, in den Leukocyten keinerlei Einschlüsse, die auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit als Rickettsien gedeutet werden können.

Also auch von dieser Seite findet die Vorstellung keine Stütze, daß die Rickettsia primär in den Leukocyten kreist. Dahingegen bedarf der in der zweiten Abhandlung vertretene allgemein ablehnende Standpunkt eine sehr wesentliche Berichtigung insofern, als die Untersuchung des menschlichen Materiales uns gezeigt hat, daß sekundär die Rickettsia zu Leukocyten in Beziehung tritt. Wir konnten bereits in einer Reihe von Knötchen eine derartige Phagocytose beobachten, teils innerhalb des Gefäßrohres, teils waren die betreffenden Leukocyten ihm nahe benachbart im Exsudat. Aber auch von diesen Zellen kann man zunächst nicht wissen, ob sie nicht den Weg in die Zirkulation zurückfinden. Einige entsprechende Beobachtungen konnten wir bereits unter den allerdings schwierigen Bedingungen der Schnittmethode machen.

Rocha-Lima hat das vom Standpunkt fortschreitender Forschung verzweifelte Urteil abgegeben, daß „vereinzelte isolierte Individuen (Rickettsien) im Gewebe bzw. Blutausstrich zu erkennen vorläufig kaum möglich sei; denn sie könnten mit Leichtigkeit durch andere Gebilde vorgetäuscht werden, und Präparate, wo sie nur spärlich nachgewiesen werden, seien daher als zweifelhaft zu betrachten. In der natürlich wie in der experimentell infizierten Laus seien sie aber fast immer in ungeheurer Menge vorhanden und deshalb leicht zu erkennen". Dazu ist das Nötige bereits weiter oben ausgeführt. Auch die reine Rickettsia ist zu erkennen, wenn man nur mit dem nötigen Aufwand von Fleiß und mit den rechten Hilfsmitteln untersucht.

Um so interessanter ist das Urteil, welches Rocha-Lima auf Grund seiner eigenen Erfahrung über jene eigenartigen Leukocyteneinschlüsse fällt, die Prowazek (1913) gesehen und sorgfältig studiert hat. „Im Blut von Kranken habe ich nur innerhalb von Leukocyten Gebilde gesehen, die mit der Gestalt, Größe und Farbe der Rickettsia Prowazeki übereinstimmen und, ohne daraus mit Bestimmtheit die

Identität schließen zu wollen, halte ich doch für nicht unwahrscheinlich, daß sie die spärlich im Blut kreisenden Krankheitskeime darstellen.“ Das stimmt mit den Beobachtungen Prowazeks überein, der als erster in den „„sich nach Giemsa karminrot färbenden, distinkten, länglichen oder rundlichen Körperchen und Doppelkörperchen mit zarten Verbindungsbrücken““ den Erreger des Fleckfiebers zu erkennen glaubte. Es sind jedenfalls die Prowazekschen Körperchen — und zwar nur in der strengen Auffassung des Entdeckers — von allen bei Fleckfieber gefundenen Mikroorganismen die einzigen, die mit einer, wenn auch noch ungewissen Wahrscheinlichkeit als identisch mit der uns beschäftigenden Rickettsia aufgefaßt werden können.“

Unsere eigenen früheren Beobachtungen von Rickettsia-artigen Einschlüssen in weißen Blutzellen können nur zum geringsten Teil vergleichsweise herangezogen werden, so daß uns eine umfangreiche eigene Erfahrung fehlt. Nach Färbung und Größe entsprechen die jetzt von uns in Leukocyten gesehenen und als Rickettsien gedeuteten Gebilde durchaus den Organismen im Läusedarm. Bisher wurden sie stets nur in Diploform und in Einzahl beobachtet. Liegen sie relativ isoliert im Leukocyten, so erscheinen sie karminrot oder in unserer Färbetechnik mehr rot-violett. Umgibt sie mehr Plasma, so daß sie die Farbe fester halten, ebenso bei Ueberfärbung, die aber aus verschiedenen Gründen durchaus zu vermeiden ist, so bleiben sie dunkel blau-violett. Dann erscheinen sie auch entsprechend sonstigen cytologischen Beobachtungen z. B. an Chromosomen durch Haften des Farbstoffes zuweilen größer.

Jedenfalls leisten sie der Differenzierung einen gewissen Widerstand, so daß wir bei Mangel an Aceton zeitweilig durch Alkohol entwässern konnten. Dies entspricht dem Verhalten der Prowazekschen Körperchen. Dahingegen haben wir bisher, wie gesagt, keine Vermehrung weder in den Leukocyten noch sonst in der Effloreszenz gesehen. Jedoch konnten wir der Lage nach nur ganz frische Stadien beobachten, die eben beweisen, daß der Gefäßprozeß zumeist von einer einzigen Rickettsia ausgelöst wird, und daß hier zunächst und anscheinend in der Regel keine Vermehrung in Endothelien eintritt, wie immer wieder von den Autoren (Pröscher, Schiff, Jaffé) diskutiert worden ist. Ob das allerdings ganz strenge Gültigkeit hat, kann nur die Durcharbeit eines sehr großen Materials lehren.

Wenn sich Prowazeks und unsere Beobachtungen demgemäß gegenseitig unterstützen und es wahrscheinlich machen, daß im Verlauf der Krankheit Rickettsien innerhalb von Leukocyten in der Zirkulation sind, so erklärt dies verschiedene, unabhängig von diesen Gedankengängen gefundene Tatsachen. Nämlich erstens, daß nach den Untersuchungen Nicolles und seiner Mitarbeiter das menschliche Blut bzw. seine Leukocyten die größte Infektiosität gegen Ende des Fiebers erlangen, eine Angabe, welche bisher mit den Anschauungen in Deutschland bis zu einem gewissen Grade in Widerspruch stand. Zweitens, daß die Prowazekschen Körperchen nicht früher als am dritten Krankheitstage beobachtet wurden und drittens, daß von verschiedenen Autoren (Gavino und Girard, Hegler und Prowazek) auch das Blut nach der Entfieberung noch zuweilen infektiös befunden

wurde entsprechend einem noch einige Zeit später aber immer spärlicher nachweisbaren Gehalt der Leukocyten an Prowazekschen Körperchen.

Es macht nicht den Eindruck, daß zunächst das Befallensein der Leukocyten diese schädigt. Dies könnte befremden. Aber die verschiedene Reaktion der einzelnen Zellgattungen auf eindringende Parasiten ist hinlänglich bekannt. Immerhin muß gerade dieser Punkt sehr sorgfältig weiter untersucht werden. Sowohl die französischen Forscher wie auch Prowazek, Marcovici u. a. haben schwere degenerative Leukocytenveränderungen im Fleckfieberblut beschrieben. Schiff (1917) hat besonders darauf hingewiesen, daß im Gegensatz zu den Befunden beim Typhus das weiße Blutbild beim Fleckfieber regenerativen Charakter trägt. Aber darum fehlen natürlich keineswegs degenerative Formen. Schiff fand nicht selten, in manchen Fällen sogar sehr reichlich Granulocyten mit Vakuolen im Plasma. Diese Vakuolisierung wird von ihm als eine unspezifische Degenerationserscheinung betrachtet. Das gleiche haben fast alle Forscher gesehen, die sich mit der Sache näher befaßt haben. Die Vakuolenbildung im Leukocytenplasma ist durch die Hellyschen Untersuchungen in ihrem Ablauf näher bekannt geworden. Auch wir sind ihr zuweilen im Knötchen begegnet (vgl. Abb. 2). Dabei sahen wir aber neben diesen Formen die verschiedenen Degenerationszustände auch der Leukocyten, so daß die Morphologie der Blutformen in den histo-pathologischen Veränderungen eine genügende Unterlage findet.

Wir möchten damit unsere sachlichen Ausführungen beschließen. Sie haben uns zu der bestimmten Anschauung geführt, daß ganz wie im Falle des Meerschweinchens in der frischen Fleckfiebereffloreszenz des Menschen in Einzahl ein morphologisch so scharf gekennzeichnetes Gebilde auftritt, daß an seiner Natur als organisiertes Lebewesen füglich nicht gezweifelt werden kann, ein Gebilde, das auf keine Weise von der in der Laus studierten Rickettsia Prowazeki Rocha-Lima zu differenzieren ist. Dies wird von Leukocyten im Verlauf des lokalen Prozesses aufgenommen und vermutlich wenigstens in einer Reihe von Fällen auf diese Weise zum zweiten Male in Zirkulation gesetzt. Es ist aus der ersten Mitteilung ersichtlich, daß der primäre Vermehrungsherd — wie dies übrigens auch schon Prowazek angedeutet hatte — an anderer Stelle als in der Effloreszenz zu suchen ist. Wie weit eine mögliche von uns noch nicht beobachtete Vermehrung innerhalb der Leukocyten statthat und pathogenetisch in Frage kommt, steht noch aus. Jedenfalls haben unsere Untersuchungen in verschiedener Hinsicht eine uns selbst unerwartete und erfreuliche Bestätigung von Gedankengängen und glänzenden Beobachtungen des unvergeßlichen Prowazek gebracht. Die weitere Forschung wird vor allen Dingen erweisen, wie leistungsfähig die von ihm geforderte Pathologie des Endothels bei den akuten Exanthemen ist. Unsere eigenen Untersuchungen zum menschlichen Fleckfieber werden durch ausgiebiges Studium ganz frischer und älterer Fälle, wie sie bereits durch die vorliegenden Untersuchungen angebahnt sind, weitere Aufklärung über die aufgeworfenen Fragen zu erhalten suchen.

Lebenslauf.

Ich, Max Hans Kuczynski, Dr. phil., bin am 2. Februar 1890 als Sohn des Kaufmanns Ludwig Kuczynski zu Berlin geboren. Ich besuchte das Friedrichsgymnasium, an dem ich Ostern 1908 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte in Freiburg und Berlin Naturwissenschaften und Medizin. In den Jahren 1911 und 1912 arbeitete ich zu weiterer Ausbildung am Institut für Infektionskrankheiten unter der Leitung von Herrn Prof. Hartmann auf dem Gebiete der parasitischen Protozoen. Mehrfache Studienreisen in das Ausland führten mich in das Gebiet der Parasitologie weiter ein. Meine zoologische wissenschaftliche Ausbildung schloß ich von Michaelis 1912 bis Michaelis 1913 bei Herrn Prof. Spemann in Rostock ab. Dort bestand ich dann die ärztliche Vorprüfung und promovierte mit einer protozoologischen Arbeit: „Untersuchungen an Trichomonaden“ in der philosophischen Fakultät. Als Assistent am Physiologischen Institut der gleichen Universität hatte ich Gelegenheit, meine klinischen Studien sogleich aufzunehmen. Kurz vor dem Kriegsausbruch trat ich als Volontärassistent in das pathologische Institut ein. Bei Kriegsausbruch eingezogen, dann vom ehemals Großherzoglichen Ministerium reklamiert, war ich bis Frühjahr 1916 im preußischen Bahndienst ärztlich tätig, trat aber dann wieder ins Heer. Ich wurde Unterarzt, zuerst in der Heimat; später kam ich nach dem Osten. Dort war ich in mehreren Lazaretten, vorübergehend auch auf einer Prosektur tätig und wurde hernach auf etwa ein Jahr zum beratenden Inneren Mediziner, Herrn Geheimrat His, kommandiert. Im Sommer 1917 machte ich die galizische Offensive bei der Truppe mit. Im Herbst war ich kurze Zeit auf einer großen Malariastation und wurde in weiterer Folge zu einer Armeeprosektur im Westen (zu Herrn Prof. Dietrich) versetzt, wo ich bis zum Anfang November tätig war. Sodann nahm ich meine medizinischen Studien an der Universität Berlin wieder auf. Daneben war ich am pathologischen Institut daselbst tätig. Meine bisherigen Arbeiten betreffen das Gebiet der Parasitologie und allgemeinen Pathologie.

Druck von GEBR. GOTTHELFT, Cassel.